

SOX9通过调控SLC7A11/GPX4介导的铁死亡抑制卵巢癌进展的机制研究



叶学均, 王中显, 李贵香, 程大玲, 陶杏元

湖北省第三人民医院妇产科 (武汉 430060)

【摘要】目的 探索性别决定区 Y 框蛋白 9 (SOX9) 在卵巢癌进展中的作用及机制。**方法** 构建 SOX9 稳定敲低的卵巢癌细胞系, 通过 CCK-8 法、Transwell 实验、细胞划痕实验检测细胞增殖、侵袭和迁移能力; 通过检测 Fe^{2+} 、谷胱甘肽、丙二醛水平和 Western blot 实验评估敲低 SOX9 对卵巢癌细胞铁死亡的影响; 通过共聚焦荧光显微镜观察敲低 SOX9 对脂质过氧化水平的影响; 通过染色质免疫共沉淀结合定量 PCR 检测 SOX9 与下游靶基因 *SLC7A11* 的结合。**结果** 敲低 SOX9 显著抑制卵巢癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力, SOX9 通过调控 SLC7A11 的转录抑制 SLC7A11/GPX4 信号通路, 从而激活卵巢癌细胞铁死亡。**结论** SOX9 通过调控 SLC7A11/GPX4 信号通路促进卵巢癌细胞铁死亡, 进而抑制卵巢癌的进展。

【关键词】 SOX9; 卵巢癌; 铁死亡

【中图分类号】 R737.31 **【文献标识码】** A

SOX9 promotes ovarian cancer progression through activating ferroptosis via SLC7A11/GPX4 pathway

YE Xuejun, WANG Zhongxian, LI Guixiang, CHENG Daling, TAO Xingyuan

Department of Obstetrics and Gynecology, The Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan 430060, China

Corresponding author: WANG Zhongxian, Email: tjmudoc@126.com

【Abstract】Objective To investigate the role and mechanism of sex-determining region Y-box protein 9 (SOX9) in the progression of ovarian cancer. **Methods** The ovarian cancer cell lines with stable knockdown of SOX9 were constructed. The effects of SOX9 knockdown on the proliferation, invasion and migration abilities of ovarian cancer cell lines were detected by CCK-8 assay, Transwell assay, and cell scratch assay, respectively. The effects of SOX9 knockdown on ferroptosis in ovarian cancer cell lines were evaluated by the level of Fe^{2+} , glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA), and Western blot analysis. The effects of SOX9 knockdown on the lipid peroxidation level of ovarian cancer cell lines were observed by confocal fluorescence microscopy. Chromatin immunoprecipitation followed by quantitative PCR (ChIP-qPCR) was performed to examine the binding of SOX9 to its downstream target gene, *SLC7A11*. **Results** Knockdown of SOX9 significantly inhibits the proliferation, invasion and migration abilities of ovarian cancer cells. Meanwhile, SOX9 transcriptionally regulates SLC7A11 and activates ferroptosis via the SLC7A11/GPX4 signaling axis. **Conclusion** SOX9 promotes ferroptosis in ovarian cancer cells by regulating

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202505149

基金项目: 湖北省自然科学基金 (2021CFB576)

通信作者: 王中显, 博士, 教授, 主任医师, Email: tjmudoc@126.com

the SLC7A11/GPX4 signaling pathway, ultimately inhibiting ovarian cancer progression.

【Keywords】SOX9; Ovarian cancer; Ferroptosis

卵巢癌是女性生殖系统中最常见的恶性肿瘤之一，其发病率和致死率在全球范围内不断升高^[1]。卵巢癌的病理分型较复杂，其中上皮性卵巢癌最常见，约占卵巢癌的 70%^[2]。卵巢癌的早期诊断率较低，仅有部分患者会出现阴道出血的症状，其余症状均不显著^[3]。此外由于卵巢癌细胞耐药性较强且对放化疗不敏感，大多数患者预后不佳^[4]。近年来卵巢癌的靶向治疗发展迅速，但由于卵巢癌恶性程度高、肿瘤在腹腔内转移率高，卵巢癌患者 5 年生存率不足 30%。积极寻找诊断卵巢癌的早期标志物并将其作为潜在的治疗靶点对于卵巢癌的治疗具有显著意义。

性别决定区 Y 框蛋白 9 (SOX9) 基因位于染色体 17q1 至 q1 区域，长度为 3 934 bp，其通过调控下游基因的表达在胚胎发育和细胞分化过程中发挥重要作用^[5-6]。研究表明，SOX9 在乳腺癌、甲状腺癌和卵巢癌等多种恶性肿瘤中高表达，通过调控细胞增殖和代谢重编程等机制促进肿瘤进展^[7]。例如，SOX9 可以抑制 ABCC2 的转录并激活铁死亡，从而抑制胃癌细胞的增殖和侵袭^[8]。铁死亡是一种铁依赖性、以脂质过氧化积累为特征的新型程序性细胞死亡方式^[9-10]。研究发现，铁死亡异常激活与卵巢癌的进展、转移、复发及化疗耐药密切相关^[11-13]。然而 SOX9 是否能通过调控铁死亡在卵巢癌进展中发挥作用尚未明确。基于此，本研究通过构建 SOX9 敲低的卵巢癌细胞模型，对 SOX9 在卵巢癌中的功能和潜在机制进行探究，以期对卵巢癌的诊治提供新的诊断标志物和靶点。

1 材料和方法

1.1 细胞和主要试剂

人正常卵巢上皮细胞 ISOE-80 和五种卵巢癌细胞系 (Hey、ES-2、CAOV3、SKOV3、A2780) 购自中科院上海细胞库。DMEM 培养基 (11965092)、胎牛血清 (A5256701)、青霉素-链霉素 (15140149) 购自 Gibco 公司；RIPA 裂解液 (G2002)、蛋白酶抑制剂 (G2006)、磷酸酶抑制剂 (G2007)、总 RNA 提取试剂盒 (G3607)、逆转录试剂盒 (G3329) 购自赛维尔生物科技有

限公司；铁死亡抑制剂 Fer-1 (HY-100579) 购自 MedChemExpress 公司、CCK-8 试剂盒 (G021-1-1)、Fe²⁺ 试剂盒 (A039-1-1)、谷胱甘肽 (GSH) 检测试剂盒 (A006-1-1)、丙二醛 (MDA) 检测试剂盒 (A003-1-1) 购自南京建成生物科技公司；SOX9 (67439-1)、SLC7A11 (26864-1)、GPX4 (67763-1)、GAPDH (6000401) 抗体、山羊抗兔 IgG-HRP 二抗 (SA00001-2) 购自武汉三鹰生物技术有限公司。

1.2 细胞培养

人正常卵巢上皮细胞系 ISOE-80 和五种卵巢癌细胞系 (Hey、ES-2、CAOV3、SKOV3、A2780) 在含有 10% 胎牛血清、1% 链霉素-青霉素的 DMEM 培养基中培养。所有细胞置于 37 °C、5% CO₂ 的恒温细胞培养箱中进行培养。

1.3 细胞系构建

取对数生长期的 A2780 和 SKOV3 细胞，以 2×10^5 个 /mL 的密度接种于 6 孔板中培养，待细胞生长至 60%~70% 密度后更换无血清培养基，使用 Lipofectamine 2000 转染试剂 (赛默飞世尔科技公司) 按照说明书对各组细胞进行转染，72 h 后收集细胞。shNC 序列为 5'-GCCA GATCTCGGCGAAGTAAA-3'; shSOX9 序列为 5'-GCCGAGGAAGAACTATGAACA-3'。

1.4 CCK-8 实验

将 A2780 和 SKOV3 细胞以 2×10^4 个 /mL 的密度接种于 96 孔板中，每孔 2 000 个细胞，细胞悬液量为 100 μ L。分别在 0、24、48、72、96 h 将培养基更换为 100 μ L 的 CCK-8 溶液 (10 μ L CCK-8 试剂 +90 μ L 培养基)，在培养箱中孵育 2 h 后用酶标仪检测 A450 nm 值。

1.5 平板克隆形成实验

将 A2780 和 SKOV3 细胞以 4×10^2 个 /mL 的密度接种于 12 孔板中，每孔体积为 1 mL，连续培养 12 d。培养结束用多聚甲醛固定后取 0.1% 结晶紫溶液染色 30 min。PBS 洗涤 3 次后于光学显微镜 (奥林巴斯) 下拍照并计数。

1.6 细胞划痕实验

将 A2780 和 SKOV3 细胞以 4×10^5 个 /mL 的密度接种于 6 孔板中，待细胞长满后使用 1 mL

移液枪头垂直于 6 孔板在细胞壁面进行划痕, 使用完全培养基继续培养, 分别于 0 h 和 48 h 在同一位置拍照并测量划痕的宽度, 使用 Image J 软件计算划痕面积及迁移率。

1.7 Transwell实验

取稳定敲低细胞系以每孔 4×10^5 个细胞接种于 Transwell 小室中, 下室中加入 500 μ L 完全培养基, 培养 24 h 后弃去孔中培养液。PBS 清洗后用多聚甲醛固定, 晾干后加入结晶紫溶液染色 15 min 后再次清洗小室, 晾干后置于显微镜下拍照。

1.8 Western blot实验

吸取培养皿中的培养基, PBS 洗涤三次, 加入 RIPA 裂解液冰浴 30 min, BCA 法测量蛋白质样品的浓度。每孔取 25 μ g 蛋白质上样, 通过 10% SDS-PAGE 电泳分离蛋白质并转移到 PVDF 膜上, 在 BSA 中封闭 2 h 后用 TBST 洗涤 3 次, 每次 5 min。随后将条带放于对应的一抗 (SLC7A11、GPX4 和 GAPDH; 1:1 000) 中于 4 $^{\circ}$ C 摇床过夜。次日回收一抗, TBST 缓冲液漂洗 3 次, 加入山羊抗兔 IgG-HRP 二抗 (1:30 000 比例), 室温下孵育 1 h, 漂洗 3 次后使用化学发光仪 (伯乐) 曝光成像。

1.9 RNA提取和qRT-PCR

按照总 RNA 提取试剂盒说明书提取 RNA, 随后使用逆转录试剂盒将 RNA 逆转录为 cDNA。使用 SYBR qPCR Mix 试剂 (碧云天) 进行 qPCR 检测。各基因的引物如下: GAPDH 正向引物: 5'-GGAAGCTTGTTCATCAATGGAAATC-3'; 反向引物: 5'-TGATGACCCTTTTGGCTCCC-3'; SOX9 正向引物: 5'-AGCGCTACTATGAGATTCCAAGG-3'; 反向引物: 5'-TGTATGCCTCCAAATAGCCC-3'。

1.10 Fe²⁺、GSH和MDA检测

提取细胞蛋白后, 严格按照 Fe²⁺ 试剂盒、GSH 试剂盒和 MDA 试剂盒说明书检测细胞内 Fe²⁺、GSH 和 MDA 的水平。

1.11 细胞C11 BODIPY 581/591染色

吸去各组细胞培养基, 并用 PBS 清洗三次。随后使用 DMSO 溶解 C11 BODIPY 581/591 试剂盒 (MedChemExpress) 并将其配制成浓度为 10 mM 的储存液。随后按照 1:2 000 比例将储存液配制成工作液并预热。加入工作液并避光孵育 30 min 后用 PBS 清洗三次。滴加 Hoechst 染核, 室温避

光孵育 20~30 min 后于共聚焦显微镜 (奥林巴斯) 下拍照。

1.12 生物信息学分析

在癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库中调取卵巢癌的 426 个肿瘤样本和 88 个正常卵巢样本的转录数据, 用 ggplot2 R 包绘制表达箱形图, 分析 SOX9 的表达变化。从人类蛋白组学数据库 (Human Protein Atlas, HPA) 提取 SOX9 在正常卵巢组织和卵巢癌组织中的表达情况。

1.13 染色质免疫共沉淀结合定量PCR (ChIP-qPCR)

收集卵巢癌细胞后离心并加入 37% 甲醛于室温下交联, 摇床上孵育 10 min, 随后加入甘氨酸、核酸裂解液并置于冰上超声处理 1 min, 离心后将上清转移到离心管中。取适量上清液, 加入 SLC7A11 一抗 4 $^{\circ}$ C 下旋转孵育过夜, 加入 Protein A/G 磁珠 (碧云天) 4 $^{\circ}$ C 下旋转孵育 2 h。将得到的抗体-染色质复合物进行反向交联和 DNA 纯化步骤。随后将纯化后的 DNA 样本加入 PCR 管中, 冰上静置后添加 DNA、H₂O、PCR 和引物开始 PCR 反应程序。SLC7A11 正向引物: 5'-AAGTCGTGTGTGACAATGGC-3'; 反向引物: 5'-GTGCTAGTGAGTCCAATCTAGC-3'。

1.14 统计学分析

使用 SPSS 25 软件进行统计学分析, 使用 Graphpad Prism 9.4.1 软件作图。所有数据均以均数和标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SOX9在卵巢组织中的表达

从 TCGA 和 HPA 数据库中提取卵巢癌组织和正常卵巢组织的数据进行比较, 结果显示, 相较于正常卵巢组织, SOX9 在卵巢癌组织中的 mRNA 和蛋白表达量均显著增加 (图 1)。

2.2 SOX9敲低的SKOV3和A2780细胞系构建

通过 qRT-PCR 法检测 SOX9 在人正常卵巢上皮细胞 ISOE-80 和五种卵巢癌细胞系 (Hey、ES-2、CAOV3、SKOV3、A2780) 的 mRNA 表达情况。结果显示, SOX9 在 A2780 和 SKOV3 细胞中表达显著增加 (图 2-A)。分别使用 shNC 和

shSOX9 转染 SKOV3 及 A2780 细胞, 构建敲低 SOX9 的稳转细胞株。qRT-PCR 及 Western blot 实验证实 shSOX9 显著降低了 SOX9 的 mRNA 和蛋白表达水平 (图 2-B 至图 2-D)。

2.3 SOX9对卵巢癌细胞增殖的影响

为了探究 SOX9 对卵巢癌细胞增殖能力的影响, 使用 CCK-8 法和平板克隆形成实验检测细胞活力。如图 3-A 所示, 与 shNC 组相比, 敲低 SOX9 显著抑制了卵巢癌细胞系 SKOV3 和 A2780 的增殖能力。平板克隆形成实验结果表明, 相较于对照组, SOX9 敲低显著抑制了细胞集落的数量 (图 3-B)。

2.4 SOX9对卵巢癌细胞迁移与侵袭的影响

Transwell 结果显示, 敲低 SOX9 后, 细胞侵袭的数量显著减少 (图 4-A)。细胞划痕实验结

果显示, 敲低 SOX9 后卵巢癌细胞迁移率受到显著抑制 (图 4-B)。

2.5 SOX9通过调控SLC7A11的转录激活铁死亡

为探究 SOX9 对卵巢癌细胞侵袭的影响是否与铁死亡有关, 检测卵巢癌细胞内 Fe^{2+} 、GSH 和 MDA 的水平以及脂质过氧化水平。与对照组相比, 敲低 SOX9 的卵巢癌细胞内 Fe^{2+} 水平显著升高, GSH 水平显著下降, MDA 水平显著升高 (图 5)。敲低 SOX9 显著提高了细胞内脂质过氧化水平 (图 6)。与对照组相比, 敲低 SOX9 的卵巢癌细胞内 SLC7A11、GPX4 蛋白表达水平显著降低 (图 7-A 至图 7-B)。此外, ChIP-qPCR 结果显示 SOX9 在 SLC7A11 启动子区域显著富集 (图 7-C)。以上实验结果表明 SOX9 可能通过调控 SLC7A11 的转录激活铁死亡。

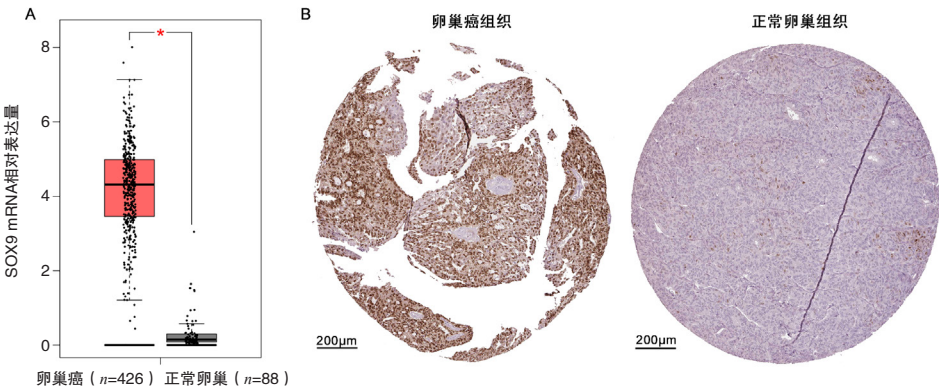


图1 SOX9在卵巢组织中的表达

Figure 1. Expression of SOX9 in ovarian tissue

注: A.TCGA数据库中卵巢癌组织和正常卵巢组织SOX9的表达水平; B.HPA数据库中卵巢癌组织和正常卵巢组织SOX9免疫组化数据; * $P<0.05$ 。

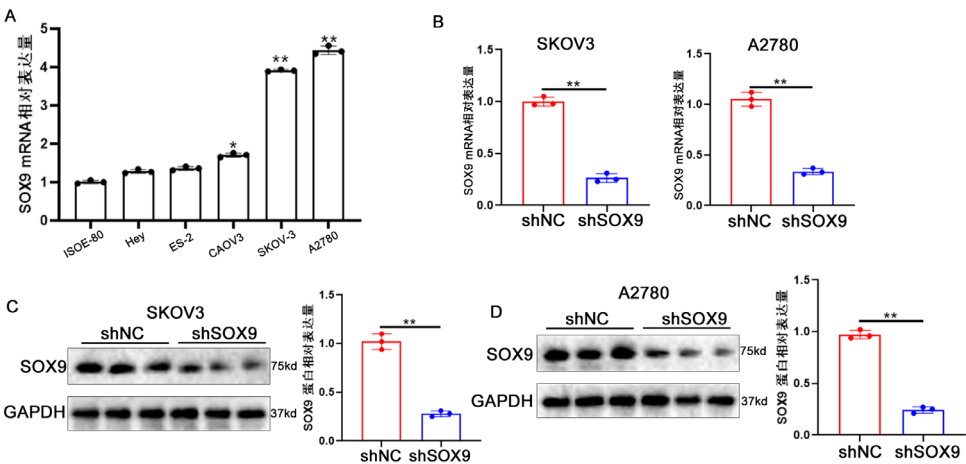


图2 SOX9稳定敲低的SKOV3和A2780细胞系的构建

Figure 2. Construction of SKOV3 and A2780 cell lines stable knockdown SOX9

注: A.qPCR检测SOX9在ISOE-80、Hey、ES-2、CAOV3、SKOV3和A2780细胞中的表达; B.qPCR验证SOX9敲低效果; C.Western blot验证SOX9在SKOV3细胞中的敲低效果; D.Western blot验证SOX9在A2780细胞中的敲低效果; * $P<0.05$; ** $P<0.01$ 。

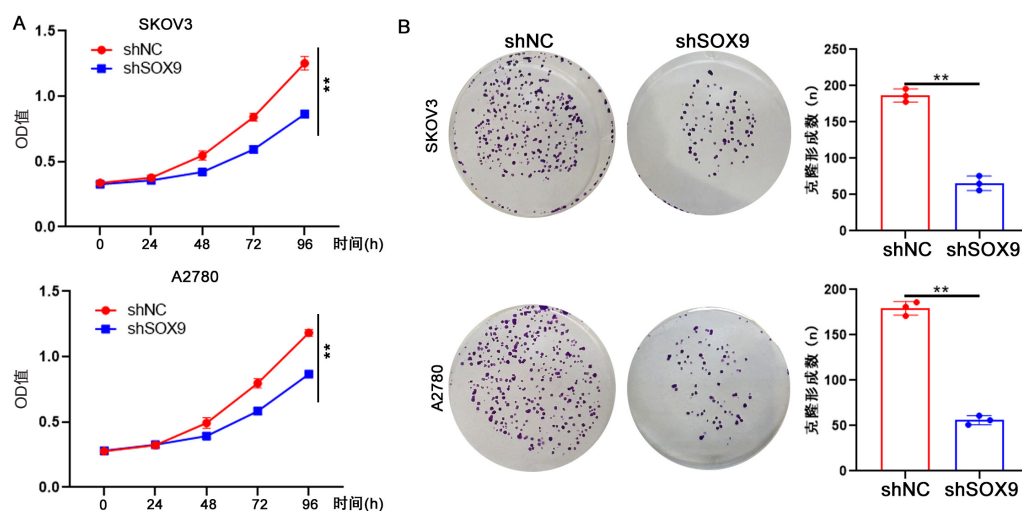


图3 SOX9对A2780和SKOV3细胞增殖能力的作用

Figure 3. The effects of SOX9 on the proliferation of A2780 and SKOV3

注：A.CCK-8实验检测细胞增殖情况；B.平板克隆形成实验检测细胞增殖情况及定量分析；** $P < 0.01$ 。

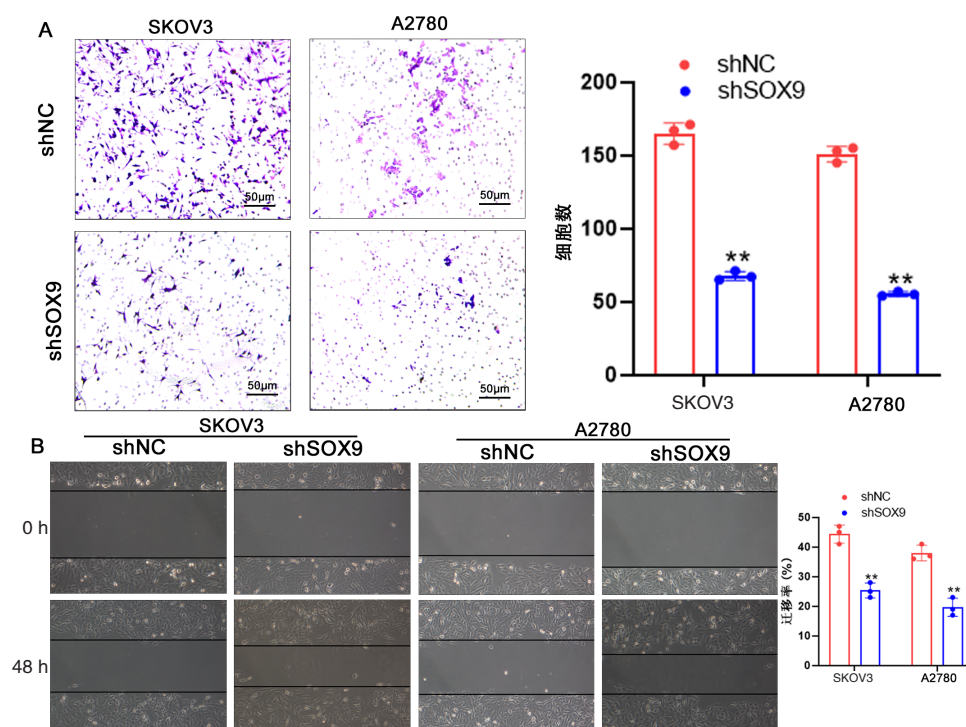


图4 SOX9敲低对A2780和SKOV3侵袭和迁移能力的影响

Figure 4. The effects of SOX9 on the migration of A2780 and SKOV3

注：A.Transwell实验代表图像及定量分析；B.细胞划痕实验代表图像及定量分析；标尺.50 μm ；** $P < 0.01$ 。

2.6 SOX9通过激活铁死亡抑制卵巢癌的进展

为证实 SOX9 是否通过激活铁死亡抑制卵巢癌的进展，使用 Fer-1 抑制细胞内铁死亡。与 shNC 组相比，敲低 SOX9 显著抑制了卵巢癌

细胞系 SKOV3，抑制铁死亡后其增殖能力增强（图8-A）。Transwell 结果显示，敲低 SOX9 后，细胞侵袭数量显著减少，而抑制铁死亡后细胞侵袭数量增多（图8-B）。以上结果表明 SOX9 通过激活铁死亡抑制卵巢癌的进展。

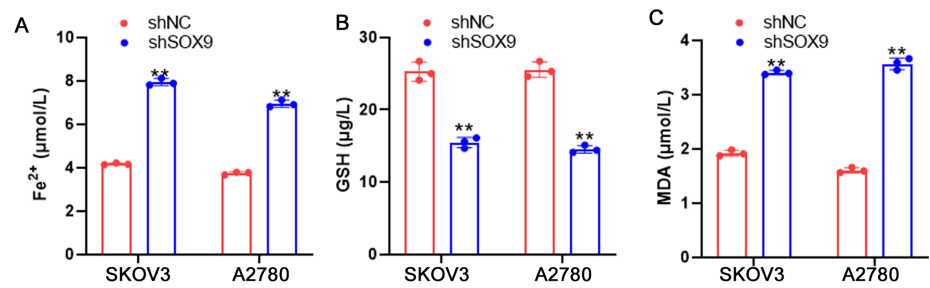


图5 SOX9对卵巢癌细胞内Fe²⁺、GSH和MDA水平的作用

Figure 5. The effects of SOX9 on the Fe²⁺, GSH and MDA in ovarian cancer cells

注：A.卵巢癌细胞内Fe²⁺水平；B.卵巢癌细胞内GSH水平；C.卵巢癌细胞内MDA水平；***P*<0.01。

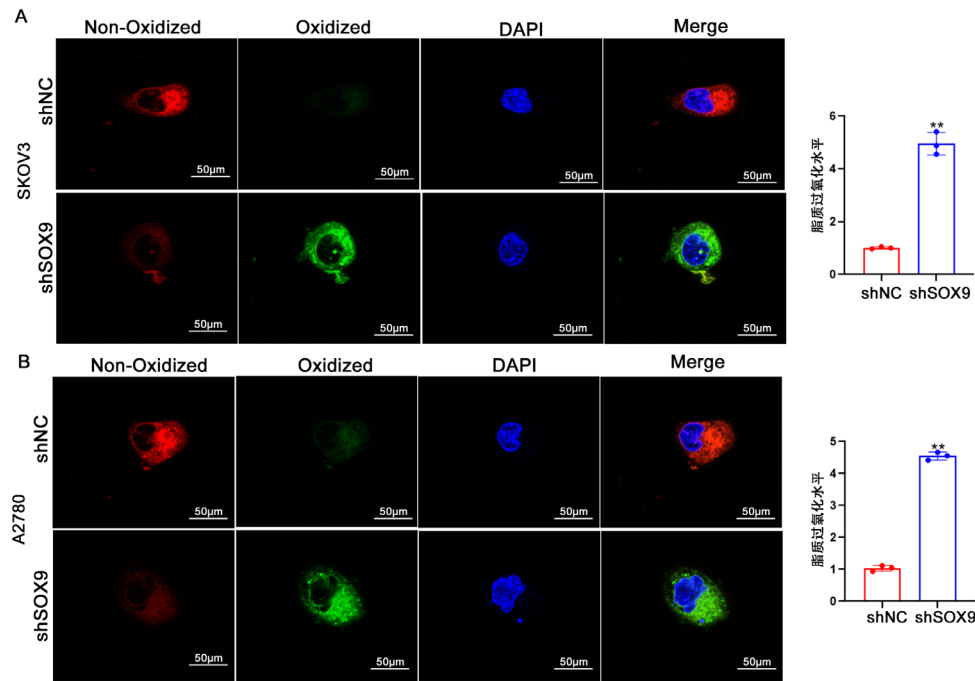


图6 SOX9对卵巢癌细胞内脂质过氧化水平的作用

Figure 6. The effects of SOX9 on the lipid peroxidation in ovarian cancer cells

注：A.共聚焦显微镜拍摄SKOV3细胞内脂质过氧化物水平及定量分析；B.共聚焦显微镜拍摄A2780细胞内脂质过氧化物水平及定量分析；标尺.50 μm；***P*<0.01。

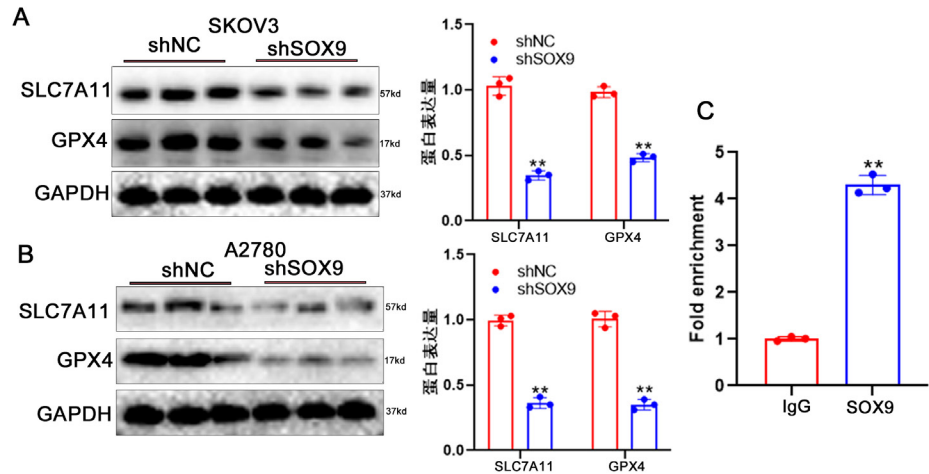


图7 SOX9对SLC7A11/GPX4通路蛋白水平的影响

Figure 7. The protein level of SLC7A11/GPX4 after the inhibition of SOX9

注：A.Western blot检测干扰SOX9后SKOV3细胞SLC7A11和GPX4表达水平；B.Western blot检测干扰SOX9后A2780细胞SLC7A11和GPX4表达水平；C.ChIP-qPCR检测SOX9在SLC7A11启动子区域富集水平；***P*<0.01。

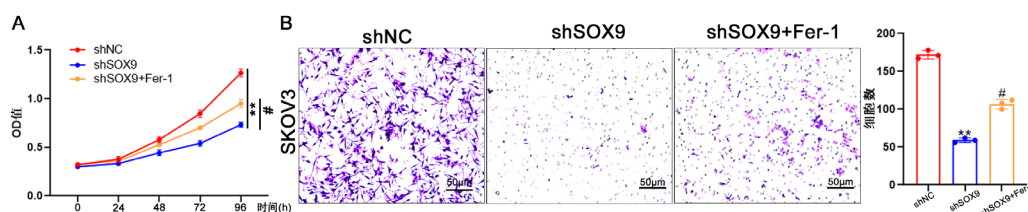


图8 SOX9通过激活铁死亡抑制卵巢癌的进展

Figure 8. SOX9 inhibited the process of ovarian cancer through activating ferroptosis

注：A.CCK-8实验检测SKOV3细胞增殖情况；B.Transwell实验检测SKOV3细胞侵袭能力；**与shNC组比较， $P<0.01$ ；#与shSOX9组比较， $P<0.05$ ；标尺50 μm 。

3 讨论

本研究探讨了SOX9对卵巢癌铁死亡的影响及作用机制，结果发现SOX9在卵巢癌中表达显著增高，表明SOX9与卵巢癌的进展密切相关。为进一步探究SOX9在卵巢癌中的作用及机制，构建SOX9敲低细胞系，结果表明敲低SOX9后显著抑制了卵巢癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力，SOX9通过结合SLC7A11启动子区域抑制SLC7A11的转录，进而抑制SLC7A11/GPX4通路并激活铁死亡。

转录因子通过与下游靶基因启动子区域结合调控靶基因表达，在卵巢癌、前列腺癌、肺癌等多种恶性肿瘤的侵袭和转移中发挥了重要的作用^[14]。SOX9作为SOX家族中重要的转录因子之一，能通过激活下游不同靶基因参与肿瘤的进展，已成为肿瘤的诊断标志物^[15]。Liu等^[16]研究表明SOX9在乳腺癌CD8⁺T细胞中表达显著增加，并通过转录调控STAT3激活B7-H4介导的免疫逃逸导致乳腺癌转移和复发。

铁死亡是一种铁依赖性细胞死亡方式，其核心特征是脂质过氧化物的异常积累导致细胞膜完整性破坏^[17-18]。在肿瘤中，铁死亡具有双重作用：①可作为天然抗肿瘤机制，通过清除肿瘤细胞抑制肿瘤的进展；②肿瘤可通过代谢重编程抵抗铁死亡，导致肿瘤的转移和化疗耐药^[19]。SLC7A11/GPX4是调控铁死亡的关键通路之一，SLC7A11将细胞外的胱氨酸转运至胞内的同时将谷氨酸转运至细胞外。敲除SOX9后SLC7A11和GPX4的表达水平显著下降，同时细胞内Fe²⁺、MDA水平和细胞脂质过氧化水平显著升高，而GSH水平显著下降，表明敲低SOX9后铁死亡显著激活。有研究报道在卵巢癌中铁代谢异常显著，细胞内铁超载，从而增强脂质过氧化和铁死

亡敏感性^[20]，与本研究结果一致。为了进一步探究SOX9调控铁死亡的机制，本研究通过ChIP-qPCR实验证实了SOX9能够结合在SLC7A11启动子区域并调控其转录。以上结果表明，卵巢癌中SOX9通过调控SLC7A11的转录抑制SLC7A11/GPX4通路从而激活铁死亡。

本研究存在一定局限性。首先，需构建SOX9稳定过表达的细胞株进一步验证SOX9对卵巢癌细胞的增殖、侵袭和迁移的影响。其次，本研究仅在细胞层面验证了靶向SOX9的作用，未来还需在动物实验中进一步验证。最后，SOX9是否通过调控其他铁死亡相关通路（如ACSL4），仍需进一步的实验去探究。

综上所述，本研究揭示了SOX9在卵巢癌中的作用及功能，敲低SOX9能通过抑制SLC7A11/GPX4通路激活铁死亡，抑制卵巢癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力，为卵巢癌的治疗提供了一个新的靶点和方向。

伦理声明：不适用

作者贡献：研究设计：叶学均、王中显；实验操作：叶学均、李贵香；数据分析：王中显、程大玲；经费支持：陶杏元、王中显

数据获取：本研究中使用和（或）分析的数据可联系通信作者获取

利益冲突声明：无

致谢：不适用

参考文献

- 1 Konstantinopoulos PA, Matulonis UA. Clinical and translational advances in ovarian cancer therapy[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(9): 1239-1257.
- 2 O'Malley DM. New therapies for ovarian cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(5.5): 619-621.
- 3 Liu J, Matulonis UA. New strategies in ovarian cancer: translating the molecular complexity of ovarian cancer into treatment advances[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(20): 5150-5156.
- 4 Wang L, Wang X, Zhu X, et al. Drug resistance in ovarian cancer: from mechanism to clinical trial[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 66.
- 5 Song H, Park KH. Regulation and function of SOX9 during cartilage development and regeneration[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 67(Pt 1):

- 12–23.
- 6 Grimm D, Bauer J, Wise P, et al. The role of SOX family members in solid tumours and metastasis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 67(Pt 1): 122–153.
- 7 Ashrafizadeh M, Zarrabi A, Orouei S, et al. Interplay between SOX9 transcription factor and microRNAs in cancer[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 183: 681–694.
- 8 Wang Y, Gan X, Cheng X, et al. ABCC2 induces metabolic vulnerability and cellular ferroptosis via enhanced glutathione efflux in gastric cancer[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(8): e1754.
- 9 Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266–282.
- 10 Liang D, Minikes AM, Jiang X. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(12): 2215–2227.
- 11 Lei G, Zhuang L, Gan B. The roles of ferroptosis in cancer: tumor suppression, tumor microenvironment, and therapeutic interventions[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(4): 513–534.
- 12 Wang CK, Chen TJ, Tan GYT, et al. MEX3A mediates p53 degradation to suppress ferroptosis and facilitate ovarian cancer tumorigenesis[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(2): 251–263.
- 13 Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian cancer: an integrated review[J]. *Semin Oncol Nurs*, 2019, 35(2): 151–156.
- 14 Francois M, Donovan P, Fontaine F. Modulating transcription factor activity: Interfering with protein–protein interaction networks[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 99: 12–19.
- 15 Lefebvre V, Angelozzi M, Haseeb A. SOX9 in cartilage development and disease[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2019, 61: 39–47.
- 16 Liu Y, John P, Nishitani K, et al. A SOX9–B7x axis safeguards dedifferentiated tumor cells from immune surveillance to drive breast cancer progression[J]. *Dev Cell*, 2023, 58(23): 2700–2717. e12.
- 17 Xiao S, Li Y, Pan Q, et al. MiR–34c/SOX9 axis regulates the chemoresistance of ovarian cancer cell to cisplatin–based chemotherapy[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 2940–2953.
- 18 Khurana N, Sikka SC. Interplay between SOX9, Wnt/ β –catenin and androgen receptor signaling in castration–resistant prostate cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2066.
- 19 Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107–125.
- 20 Zhang X, Zheng X, Ying X, et al. CEBPG suppresses ferroptosis through transcriptional control of SLC7A11 in ovarian cancer[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 334.

收稿日期: 2025 年 05 月 26 日 修回日期: 2025 年 07 月 22 日
本文编辑: 杨室淞 曹 越

引用本文: 叶学均, 王中显, 李贵香, 等. SOX9通过调控SLC7A11/GPX4介导的铁死亡抑制卵巢癌进展的机制研究[J]. 医学新知, 2026, 36(1): 62–69. DOI: 10.12173/j.issn.1004–5511.202505149.

Ye XJ, Wang ZX, Li GX, et al. SOX9 promotes ovarian cancer progression through activating ferroptosis via SLC7A11/GPX4 pathway[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2026, 36(1): 62–69. DOI: 10.12173/j.issn.1004–5511.202505149.